

Les voies de signalisation IGF-I et insuline dans la longévité

Géraldine Gontier¹ et Martin Holzenberger²

¹ Centre de Recherche Inserm, UMR 938, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, France

² Bâtiment Kourilsky, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France

Auteur correspondant : Martin Holzenberger, martin.holzenberger@inserm.fr

Reçu le 16 septembre 2009

Résumé – Le rôle de l'axe somatotrope dans la longévité des mammifères a été étudié dans divers modèles expérimentaux *in vivo*. Cet axe hormonal, par le biais de plusieurs de ses acteurs – ligands, récepteurs et molécules de transduction de signal – permet de réguler la longévité des mammifères en modifiant leur métabolisme et leurs défenses au stress oxydant. En effet, l'axe somatotrope peut être modifié par mutagenèse à différents niveaux. Des modèles murins mutés pour les facteurs de différenciation hypophysaire Prop-1 et Pit1 ou pour le récepteur à la GH, à l'IGF-I ou à l'insuline, ou encore pour les substrats de ces derniers, IRS-1 ou 2 ont montré que la régulation de l'axe somatotrope est nécessaire pour maintenir un équilibre entre longévité, métabolisme et stress oxydant. Des modèles de *knockout* où IGF-1R et IRS-2 sont délétés spécifiquement dans le cerveau ont manifesté des phénotypes similaires, indiquant qu'une régulation de la longévité est possible en ciblant ces gènes uniquement au niveau du cerveau. En plus d'être modulable génétiquement, la longévité peut être augmentée par le biais de l'environnement, en modifiant l'apport calorique ou pharmacologique, comme le montre une étude récente qui explore l'effet de la rapamycine sur la durée de vie de la souris. Plusieurs travaux récents en génétique humaine semblent indiquer que ces résultats sont également transposables à l'Homme. Ainsi, des mutations d'IGF-1R et des variantes génétiques de FoxO3a sont plus fréquentes chez certaines cohortes de centenaires.

Mots clés : Vieillesse / hypophyse / système nerveux central / modèle animal / mutagenèse

Abstract – IGF and insulin signaling pathways in longevity.

The role of the somatotrophic hormone axis in mammalian longevity has been studied in diverse experimental models *in vivo*. This endocrine axis allows regulation of lifespan *via* metabolism modifications and oxidative stress defense mechanisms. Signaling can be altered at ligand, receptor or signal transduction molecule level through mutagenesis. Mutant mouse models affecting pituitary differentiation factors Prop-1 or Pit1, cognate receptors of GH, IGF or insulin, or receptor substrates IRS-1 or IRS-2 showed that regulation of the somatotrophic endocrine axis is pivotal for maintaining an equilibrium between growth, metabolism, oxidative stress defense and longevity. Brain-specific gene inactivation of IGF-1R and IRS-2 resulted in similarly long-lived phenotypes indicating that control of longevity is possible by selectively targeting the brain. In addition to genetic modification, lifespan can be efficiently manipulated in mice by altering the environment, for instance by modifying caloric intake, or pharmacologically, as has been shown in a recent study about the effects of rapamycin on lifespan. Moreover, recent studies of the human genetics of aging revealed that mutations of IGF-1R and variants of FoxO3a are more frequent in certain centenarian cohorts. This suggested that these results are in principle transposable to humans.

Key words: Aging / pituitary gland / central nervous system / animal model / mutagenesis

Contexte

Le vieillissement biologique intéresse de plus en plus de chercheurs et le nombre d'articles scientifiques dédiés chaque année à ce sujet est en constante augmentation. Le vieillissement et ses conséquences pour l'organisme intéressent aussi le public. De nos jours, dans les sociétés développées, beaucoup d'individus sont directement concernés. En effet, l'amélioration quantitative et qualitative de l'alimentation, les avancées de l'hygiène et les progrès de la médecine ont conduit à un accroissement considérable de la longévité depuis le XIX^e siècle. Cet allongement a été pendant longtemps le résultat d'une baisse de mortalité chez les enfants et chez les jeunes adultes. Cependant, les augmentations plus récentes de la durée de vie humaine sont dues à l'amélioration des traitements des maladies liées à l'âge, notamment des cancers et des maladies cardiovasculaires. La recherche actuelle s'axe cependant sur la manipulation de la rapidité du vieillissement, devenue pertinente depuis la découverte de mécanismes biologiques contrôlant l'évolution du vieillissement chez des organismes simples. Le principal défi pour les recherches en biologie et médecine est donc de mieux comprendre ces mécanismes moléculaires du vieillissement, dans l'espoir de pouvoir conseiller un mode de vie et éventuellement des traitements permettant de vivre vieux et en bonne santé.

Le vieillissement est un processus biologique complexe, caractérisé par une détérioration progressive de structures et de fonctions qui concerne toute l'échelle de l'organisme, du système d'organes aux molécules. C'est souvent une combinaison de dysfonctionnements touchant de multiples organes qui entraîne à terme la mort de l'individu. Afin de mieux comprendre les multiples processus impliqués dans le vieillissement, de nombreux modèles expérimentaux *in vivo* ont été créés. Une des théories du vieillissement met en avant le système neuroendocrinien. Conçue en 1954 par Vladimir Dilman, elle a été renforcée par les travaux d'Everitt et Cavanagh en 1965 (Everitt & Cavanagh, 1965; Olsen & Everitt, 1965). À l'aide de modèles d'animaux hypophysectomisés et de la restriction calorique, Everitt et ses collaborateurs proposent un rôle majeur pour les hormones hypophysaires dans la régulation de la longévité.

Bien plus tard, vers la fin des années 80, des travaux sur la génétique et la longévité chez le nématode *Cænorhabditis elegans* hissent ce domaine au premier plan de l'actualité scientifique. En effet, il a été montré que des mutations de *daf-2* (un homologue du récepteur de l'insuline et du récepteur des IGF des mammifères) augmentaient la durée de vie chez *C. elegans* de façon importante (Kenyon *et al.*, 1993). Ensuite, des travaux complémentaires ont montré que des mutations concernant d'autres gènes appartenant

à cette voie IGF-I/insuline chez *C. elegans*, mais aussi chez la levure et chez *Drosophila melanogaster*, permettaient de prolonger la vie (Kenyon, 2001). Puis, des modèles murins, incluant mutations spontanées et souris transgéniques, ont permis de mettre en relief l'implication de la signalisation insuline/IGF-I et de tout l'axe somatotrope dans le vieillissement des vertébrés. Cet axe hormonal, par le biais de plusieurs de ses acteurs – ligands, récepteurs et molécules de transduction de signal – permet en effet de réguler la longévité des mammifères. Des travaux récents semblent indiquer que ces résultats sont aussi transposables à l'Homme.

L'axe somatotrope

L'axe somatotrope contrôle et coordonne la sécrétion de l'hormone de croissance (GH, *Growth Hormone*). La partie centrale de l'axe somatotrope se situe au niveau de l'hypothalamus, où la GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) est synthétisée par un réseau de neurones spécialisés. L'action de ce facteur de libération est modulée par la somatostatine (SRIH, *Somatotropin Release Inhibiting Hormone*). Après sécrétion au niveau de l'éminence médiane, l'action conjointe de GHRH et de SRIH au niveau des cellules GH de l'hypophyse détermine la sécrétion de la GH (Godfrey *et al.*, 1993). Cette sécrétion a la particularité de s'effectuer par de brefs épisodes d'intenses sécrétions (*GH pulses*), qui interviennent en fonction de l'espèce, du sexe et de l'âge plusieurs fois par jour. Entre les pics, les concentrations plasmatiques de la GH oscillent entre des valeurs intermédiaires et très basses (nadir). La GH est libérée selon un mode endocrine et active son récepteur, le GHR, dans tous les tissus cibles, notamment le foie, stimulant ainsi synthèse et sécrétion endocrine d'IGF-I (*Insulin-Like Growth Factor I*). Ce dernier facteur active son propre récepteur, l'IGF-1R, dans les tissus cibles. La fonction principale d'IGF-I au cours du développement est la stimulation de la croissance par la régulation de la prolifération cellulaire, notamment par la progression du cycle cellulaire.

Modèles murins et longévité

L'effet de l'axe somatotrope sur la longévité a été étudié dans plusieurs modèles expérimentaux. Certains correspondent à des mutations spontanées, d'autres à des mutations constitutives ou conditionnelles produites par inactivation ciblée de gènes. Reconnue aujourd'hui comme étant importante pour la régulation de la longévité, la GH est une hormone polypeptidique (191 acides aminés chez l'Homme) qui

de ses régulateurs en amont augmente la longévité chez les mammifères. Ces résultats suggèrent aussi que, pour dissocier les effets sur la survie des autres effets de l'axe somatotrope, l'inactivation doit se situer au niveau de l'IGF-1R, ou en aval.

La signalisation intracellulaire en aval d'IGF-I débute par la phosphorylation des IRS-1 et -2 (*Insulin Receptor Substrate*) qui, une fois activés, recrutent les protéines des voies de transduction Pi3K/Akt et Ras/MAPK. Akt phosphorylé active à son tour les facteurs de transcription de type FOXO (*Forkhead Box O*), qui seront alors retenus dans le cytoplasme et donc incapables d'activer la transcription de leurs gènes cibles. Il existe quatre différents IRS (IRS-1 à -4), d'où la relative difficulté d'étudier cette voie par une approche de *knockout*. De plus, des résultats montrent que les différents IRS peuvent avoir des fonctions opposées. En effet, le *knockout* hétérozygote d'IRS-2 diminue la longévité, alors que le *knockout* homozygote d'IRS-1 l'augmente (Taguchi *et al.*, 2007; Selman *et al.*, 2008). En plus, IR et IGF-1R activent aussi une isoforme de la molécule de transduction de signal Shc (*SRC homology 2 domain-containing protein*), la p66Shc, qui régule la réponse au stress et dont le *knockout* augmente la durée de vie (Migliaccio *et al.*, 1999).

Modèles *knockout* IRS. Les souris femelles IRS-1^{-/-} présentent un ralentissement des effets liés à l'âge. Elles ont un système immunitaire plus robuste que les souris sauvages, une motricité et une coordination meilleures et elles s'avèrent plus résistantes à la perte de la masse osseuse avec l'âge. Ces souris femelles ont une longévité accrue de 32 % qui n'est pas retrouvée chez le mâle. Ces femelles montrent une hyperinsulinémie induisant une résistance à l'insuline. On peut déjà conclure au fait qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline n'est pas obligatoire pour augmenter la longévité. De plus, après injection d'IGF-I, la clairance du glucose est altérée, ce qui indique également une résistance à l'IGF-I. Finalement, la longévité des femelles IRS-1^{-/-} peut être expliquée aussi par une élévation de l'expression des gènes antioxydants et détoxifiants (Selman *et al.*, 2008). Cette observation renforce l'idée de l'implication des défenses contre le stress oxydant dans le contrôle de la longévité.

La souris *knockout* homozygote d'IRS-2 (IRS-2^{-/-}) a une durée de vie très courte. En effet, ces souris présentent une réduction de la taille du cerveau, ainsi qu'un diabète à trois mois d'âge qui leur est rapidement fatal (Withers *et al.*, 1998). En revanche, le *knockout* hétérozygote d'IRS-2 (IRS-2^{+/-}) augmente la longévité de 17 %. Ces souris sont plus sensibles à l'insuline et ont un poids supérieur aux souris sauvages (Taguchi *et al.*, 2007). Ces études phénotypiques suggèrent qu'IRS-1 est impliqué dans

le contrôle de la longévité d'abord en influant sur le stress oxydant, alors qu'IRS-2 semble avoir plutôt un rôle dans la régulation du métabolisme.

Knockout du récepteur de l'insuline. IR et IGF-1R possèdent non seulement des homologies structurales, mais utilisent également les mêmes protéines de signalisation intracellulaire, tout en produisant des effets différents. En effet, les souris IR^{-/-} sont de taille normale à la naissance, mais développent très rapidement une céto-acidose diabétique dont elles meurent quelques jours plus tard. Comme indiqué plus haut, les souris IGF-1R^{-/-} souffrent d'un retard de croissance et de maturation des fonctions cellulaires et meurent d'insuffisance respiratoire à la naissance. Cela suggère une activation différente des voies de signalisation par l'insuline et par l'IGF-I (Entingh-Pearsall & Kahn, 2004), à laquelle s'ajoute naturellement l'effet d'une répartition différente de ces deux récepteurs dans l'organisme.

Il y a quelques années déjà, le modèle de souris *knockout* pour IR ciblé spécifiquement dans le tissu adipeux, la souris FIRKO (*Fat Insulin Receptor Knockout*) montrait une augmentation de sa durée de vie. La souris FIRKO a été créée par le croisement de souris IR^{lox/lox} avec le transgène aP2-Cre. Chez les souris FIRKO, on observe une perte de 50 % du tissu adipeux malgré une prise alimentaire normale et une baisse de 70 % de l'insulinémie à jeun. Contrairement aux différents témoins utilisés, les souris FIRKO ont une bonne tolérance au glucose jusqu'à un âge avancé. Leur longévité augmente de 18 % (Blüher *et al.*, 2003). Certaines caractéristiques du phénotype des souris FIRKO peuvent être comparées aux modèles de restriction calorique (RC) chez la souris. La RC induit une réduction de la masse grasse, ce qui favorise ensuite l'augmentation de la durée de vie. De façon plus générale, il semblerait que l'importance de l'insuline dans le vieillissement ne serait pas due aux niveaux circulants d'insuline mais plutôt à la sensibilité cellulaire à l'insuline.

Plasticité de l'axe somatotrope et longévité

Il a été démontré que l'inactivation de plusieurs éléments de l'axe somatotrope, notamment GHR, IGF-1R, ou IRS-1 et -2 accroît la longévité. Puisque l'axe somatotrope est régulé par le cerveau, on peut se demander si une altération de la signalisation GH ou IGF ciblée au SNC ne serait pas suffisante pour induire des changements qui favoriseraient ensuite la longévité. Cette idée est d'autant plus pertinente que chez le nématode (Wolkow *et al.*, 2000; Alcedo & Kenyon, 2004) et la mouche (Giannakou *et al.*, 2004; Hwangbo *et al.*, 2004) plusieurs travaux ont montré le rôle prépondérant du SNC dans le contrôle de la durée de vie.

Tableau 1. Caractéristiques des modèles *knockout* spécifiques du cerveau d'IGF-1R et d'IRS-2.

	bIGF-1R ^{-/-}	bIGF-1R ^{+/-}	bIRS2 ^{-/-}	bIRS2 ^{+/-}
Références	Kappeler <i>et al.</i> (2008)	Kappeler <i>et al.</i> (2008)	Taguchi <i>et al.</i> (2007)	Taguchi <i>et al.</i> (2007)
Longévité	normale	↑	↑	↑
Croissance	retardée	retardée	normale	normale
SNC	microcéphale	normal	microcéphale	normal
IGF-I adulte	↑	↓	-	-
Fertilité	infertile	normale	-	-
Tissu adipeux	↑	↑	↑	↑
Métabolisme	intolérance au glucose	intolérance du glucose, déficit de sécrétion d'insuline	intolérance au glucose, résistance à l'insuline	intolérance au glucose, résistance à l'insuline
Poids adulte	normal	↓	↑	↑

Afin d'étudier le rôle d'IGF-1R dans le cerveau, notre laboratoire a créé deux modèles de souris (Kappeler *et al.*, 2008). Le premier est une souris *knockout* homozygote d'IGF-1R ciblé au cerveau (bIGF1RKO^{-/-}). Ces animaux présentent une microcéphalie, un important retard de croissance, une infertilité, mais une longévité normale. C'est pour cela que nous nous sommes tournés vers le modèle hétérozygote bIGF1R^{+/-}. Ces souris bIGF1RKO^{+/-} ont un comportement normal, sont fertiles, ont un léger retard de croissance à partir de 20 jours après la naissance, et cela avec un niveau normal d'IGF-1R dans les tissus périphériques. Fait important, le *knockout* affecte l'hypothalamus mais pas l'hypophyse. Nos résultats montrent ensuite que l'accumulation de la GHRH est altérée dans les neurones GHRH, ce qui entraîne une diminution de GH hypophysaire et plasmatique, et par conséquent une insuffisance en IGF-I. Cette insuffisance somatotrope persiste chez les souris bIGF1RKO^{+/-} à l'âge adulte. De ce fait, les marqueurs d'activité de la GH, comme l'IGF-I et l'IGFBP3 plasmatiques sont diminués pendant toute la vie adulte. Cette situation endocrinienne a un effet significatif sur le métabolisme : le tissu adipeux blanc est plus abondant, la leptine est augmentée, et les triglycérides, le cholestérol et les HDL sont également élevés. Chez les souris bIGF1RKO^{+/-}, après histopathologie *post-mortem*, on constate que la prévalence des maladies dégénératives et des tumeurs est diminuée. Enfin, les souris bIGF1RKO^{+/-} ont une durée de vie moyenne prolongée de 836 à 914 jours et leur mortalité est jusqu'à six fois inférieure à celle des témoins. En revanche, la durée de vie maximale n'est pas différente, ce qui s'explique par une variabilité interindividuelle de la durée de vie des bIGF1RKO^{+/-} moins forte que chez les témoins. Autrement dit, ces souris meurent plus tard mais dans une fenêtre de temps plus étroite (Kappeler *et al.*, 2008).

Taguchi et collègues ont choisi une stratégie similaire afin d'éclaircir le rôle d'IRS-2 dans la longévité. Ils ont créé deux modèles de souris *knockout* spécifiques du cerveau, les souris bIRS-2^{+/-}

et bIRS-2^{-/-}. Ces deux modèles sont viables et leur longévité est accrue de 18 % pour les souris bIRS-2^{+/-} et de 14 % pour les souris bIRS-2^{-/-}. Elles présentent toutes deux une élévation de poids d'environ 10 grammes à l'âge de 22 mois, une augmentation du tissu adipeux ainsi qu'une résistance à l'insuline. Mais seules les souris bIRS-2^{-/-} ont une taille corporelle allongée de 10 % et un cerveau plus petit de 30 % par rapport aux témoins. Il semblerait que la signalisation IRS-2 au niveau du cerveau stimule la croissance embryonnaire du cerveau, et agisse aussi sur la fertilité. En conclusion, les souris IRS-2^{+/-} (voir plus haut) sont plus sensibles à l'insuline et ont une meilleure tolérance au glucose, alors que les souris bIRS-2^{+/-} et bIRS-2^{-/-} ont une résistance à l'insuline, une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose (Taguchi *et al.*, 2007). Ces modèles de souris IRS-2 confirment que la signalisation IRS-2 est impliquée dans le contrôle de la longévité par une modification du métabolisme alors que la signalisation IRS-1 le serait plutôt en agissant sur la résistance au stress oxydant. De plus, les résultats obtenus avec l'inactivation d'IGF-1R et IRS-2 au niveau du cerveau sont compatibles avec le fait que la modification du métabolisme a un effet sur la longévité (tableau 1).

Mécanismes intracellulaires

Il est aujourd'hui accepté que la voie insuline/IGF-I est impliquée dans la régulation de la durée de vie. L'activation de la voie IGF-I permet la phosphorylation de la protéine Akt, qui active ensuite FOXO, empêchant sa translocation nucléaire. Les protéines FOXO forment une famille de facteurs de transcription (FoxO1, FoxO3, FoxO4, FoxO6 chez les vertébrés) conservée au cours de l'évolution. Les résultats les plus probants qui impliquent la protéine FOXO dans la longévité ont été obtenus chez *Cænorhabditis elegans*. Si *daf-2* est muté, la longévité est augmentée alors que si *daf-16* (orthologue de FOXO) est invalidé seul, elle n'est pas modifiée. De la même manière, si *daf-2*

et *daf-16* sont mutés simultanément, la longévité est normale. Ces données suggèrent que l'augmentation de la durée de vie des mutants *daf-2* est gérée par *daf-16* (Kenyon *et al.*, 1993). De plus, si les sites de DAF-16 phosphorylés par Akt sont modifiés, la longévité est normale malgré la forte concentration de DAF-16 dans le noyau. Il semblerait que la simple localisation nucléaire de DAF-16 n'est pas suffisante pour assurer la longévité (Lin *et al.*, 2001). Des modèles d'inactivation d'*Akt* par ARN interférant ont montré une longévité augmentée (Hamilton *et al.*, 2005). De plus, chez des mutants *daf-2*, l'augmentation de la longévité serait liée à la protéine HSF-1. En effet, en absence d'HSF-1 ou de DAF-16, l'expression des gènes qu'ils régulent est induite, mais la longévité n'est pas augmentée. Si DAF-16 et HSF-1 sont exprimées chez les mutants *daf-2*, la longévité est augmentée. Par conséquent, l'augmentation de la longévité est autorisée par DAF-16 à condition qu'il ait comme cofacteur HSF-1 (Hsu *et al.*, 2003). *C. elegans* est un modèle simple puisque le seul homologue des facteurs FOXO est DAF16. En revanche, peu de travaux concluants ont été effectués chez les mammifères du fait de la complexité de la famille FOXO.

Des traitements pour induire la longévité

Les travaux cités en amont ont démontré qu'il est possible de modifier vieillissement et durée de vie par des modifications génétiques affectant la voie de signalisation insuline/IGF-I. Cependant, des modifications environnementales, comme la restriction calorique, ou des traitements pharmacologiques tels que l'administration de rapamycine, peuvent également augmenter la longévité.

Depuis longtemps on connaît les effets positifs de la restriction calorique (RC) sur la longévité. La RC consiste à diminuer la prise alimentaire par rapport à une alimentation *ad libitum*. Plus on diminue l'apport énergétique, plus grand sera l'effet sur la durée de vie. Cependant, une alimentation réduite de 50 % est considérée comme le strict minimum. Bien que la RC diminue fortement l'insuline et l'IGF-I, le lien entre signalisation IGF/insuline et RC est toujours sujet à controverses. Afin d'identifier par quelles voies la RC agit, plusieurs modèles de souris ont été analysés. Ainsi, chez les souris *Ames* (mutation de *prop-1*), caractérisées par une longévité fortement augmentée, une RC de 30 % a été effectuée. Ces souris *Ames-RC* ont une longévité supérieure aux souris *Ames*. De plus, la longévité des souris *Ames* est supérieure à la longévité des souris sauvages en RC. Ces résultats montrent que la voie responsable de la longévité chez les souris *Ames* et chez les modèles de RC n'est pas identique (Bartke *et al.*, 2001). Dans une autre étude

plus récente, les souris GHR KO et sauvages subissent une RC de 30 % commençant à deux mois d'âge. La RC des souris sauvages augmente la longévité moyenne et maximale. La longévité des souris sauvages en RC ressemble à celle des souris GHR KO *ad libitum*. À la différence des souris normales, la RC chez les souris GHR KO induit une augmentation de la longévité moyenne et de la longévité maximale seulement chez les femelles. Chez les souris GHR KO, la RC élève considérablement la sensibilité à l'insuline. Ces résultats laissent supposer que la signalisation somatotrope est très importante, non seulement pour le contrôle du vieillissement et de la longévité, mais aussi pour arbitrer les effets de la RC sur la longévité. Ces travaux confirment que la sensibilité à l'insuline joue un rôle important sur l'action de la RC et sur la résistance à la GH dans la longévité (Bonkowski *et al.*, 2006).

La rapamycine (aussi appelé *sirolimus*), produit bactérien, initialement utilisée comme immunosuppresseur pour prévenir les rejets de greffe, comme antiprolifératif pour traiter les cancers ou encore comme antifongique, s'est révélée avoir une action sur la longévité. La rapamycine est un inhibiteur de la sérine/thréonine-kinase mTOR (*Mammalian Target of Rapamycine*); mTOR joue un rôle dans la régulation de la croissance, de la prolifération, et de la survie cellulaire. Cette protéine joue un rôle central dans de multiples voies de signalisation, dont la voie insuline/IGF-I. Une étude américaine coordonnée entre trois sites, le Jackson Laboratory et les universités du Texas et du Michigan, a testé, sur 2000 souris, l'effet de la rapamycine sur la longévité (Harrison *et al.*, 2009). La rapamycine encapsulée a été donnée aux souris à partir de 600 jours (correspondant à environ 60 ans chez l'Homme). Il en ressort que la longévité maximale après traitement est augmentée de 14 % chez les femelles et de 9 % chez les mâles. La longévité moyenne à partir de 600 jours est accrue de 38 % chez les femelles et de 28 % chez les mâles. Cependant, les trois sites de recherche obtiennent des résultats différents, ce qui pourrait s'expliquer par les régimes alimentaires, bien que les animaux aient un poids similaire. La similitude des poids corporels indique cependant que la différence de survie ne peut pas être le résultat d'une restriction calorique. Cette étude montre qu'une intervention pharmacologique permettant d'inhiber la voie de signalisation insuline/IGF-I est possible. En revanche, la rapamycine n'étant pas spécifique de cette voie, il est difficile d'attribuer les effets bénéfiques sur la longévité à la voie insuline/IGF-I seulement. Est-ce un traitement que l'on peut envisager chez l'Homme? Selon les auteurs, les études ne sont pas encore assez approfondies, et il faut garder à l'esprit que la rapamycine est

un immunosuppresseur, qui pourrait induire des effets indésirables non négligeables.

Chez l'Homme

L'accroissement de la longévité chez l'Homme est influencé par des variations environnementales et génétiques. Environ 25 à 32 % des variations de la longévité sont dues à des différences génétiques. Une étude récente a été réalisée par Suh *et al.* (2008), utilisant une cohorte de centenaires juifs Ashkénazes afin de tester le rôle des gènes de l'axe somatotrope dans leur longévité exceptionnelle. Dans un premier temps, les auteurs ont mesuré les taux plasmatiques d'IGF-I chez les descendants directs des centenaires, considérant que le niveau en IGF-I des centenaires eux-mêmes ne serait pas représentatif du niveau qu'ils présentaient à un âge plus jeune. Ils ont trouvé un taux d'IGF-I plus élevé chez les femmes descendant des centenaires que chez les témoins du même âge. Afin de savoir si cette augmentation est due à une insensibilité à IGF-I, comme on peut l'observer chez la souris (Holzenberger *et al.*, 2003), les auteurs ont analysé le génotype d'IGF-1R des centenaires et des témoins. Ils ont trouvé plusieurs polymorphismes au niveau du gène d'IGF-1R sans relation apparente avec la longévité, mais également deux mutations fausses. Ces deux mutations sont Ala37Thr et Arg407His. De plus, il a été montré qu'à la surface des lymphocytes porteurs de l'une de ces mutations, on observe une diminution de la quantité d'IGF-1R et que les récepteurs mutés réduisent cette cascade de signalisation, qui mène *in fine* au stress oxydant. La mutation Ala37Thr est située dans la partie extracellulaire du récepteur, proche d'une boucle permettant la fixation d'IGF-I, ce qui entraînerait une réduction de 2 à 10 fois de la fixation d'IGF-I. La mutation Arg407His, en revanche, se situe dans la partie intracellulaire du récepteur et pourrait empêcher la transduction du signal. Cette étude transpose chez l'Homme certains résultats obtenus avec des modèles expérimentaux, en particulier sur les souris IGF-1R^{+/-}, et suggère une augmentation de la longévité humaine par l'inhibition de l'axe somatotrope au niveau d'IGF-1R.

Le gène humain *forkhead box O3A* (*FOXO3A*) code pour un régulateur clé de la voie de signalisation insuline/IGF-I. Comme évoqué précédemment, l'homologue de ce gène régule métabolisme et longévité dans des modèles d'organismes plus simples. Une étude récente a décrit 3 SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) dans le gène de *FOXO3A* qui seraient associés avec la longévité de centenaires masculins d'une cohorte japonaise (Willcox *et al.*, 2008). Une autre étude s'est penchée sur 16 SNP de *FOXO3A* à partir d'une population de 1762 centenaires et nonagénaires

allemands, le groupe témoin étant constitué d'individus plus jeunes. Les auteurs ont montré que des polymorphismes du gène *FOXO3A* sont associés à la capacité d'atteindre des âges exceptionnellement élevés. Cette association est bien plus forte chez les centenaires que chez les nonagénaires. De plus, cette étude a analysé les données obtenues sur des femmes japonaises, et il en ressort que les hommes et les femmes sont affectés de façon similaire par les variations de *FOXO3A*. La même tendance a été observée dans la population de centenaires français du CEPH (Centre d'Étude du Polymorphisme Humain) et publiée dans le même travail. Les résultats de cette étude confirment les découvertes initiales faites chez les japonais et indiquent que *FOXO3A* est susceptible de prolonger la vie humaine (Flachsbarth *et al.*, 2009). Ensemble, les études sur IGF-1R et *FOXO3A* ont mis en évidence combien il est important d'approfondir la recherche sur la longévité génétique chez des centenaires.

Conclusion

Chez l'Homme, après la puberté, l'activité physiologique de l'axe somatotrope diminue, la production d'IGF-I et de GH baisse continuellement. Ceci pourrait indiquer des déficiences hormonales, et la substitution par GH ou IGF-I recombinante chez des personnes âgées permettrait alors de vivre mieux et éventuellement plus longtemps. Or, les études récentes sur modèles expérimentaux montrent que c'est l'inhibition de l'axe somatotrope qui augmente la longévité. Différents modèles suggèrent que l'activité de l'axe somatotrope est définie à la puberté grâce à sa plasticité neuroendocrine. Cela permettrait à l'individu d'adapter son métabolisme et sa croissance à son environnement. Le bridage de l'axe somatotrope au cours du développement conduirait donc à une augmentation de la longévité chez l'adulte.

Références

- Alcedo J., Kenyon C., Regulation of *C. elegans* longevity by specific gustatory and olfactory neurons. *Neuron*, 2004, 41, 45–55.
- Bartke A., Wright J.C., Mattison J.A., Ingram D.K., Miller R.A., Roth G.S., Extending the lifespan of long-lived mice. *Nature*, 2001, 414, 412.
- Blüher M., Kahn B.B., Kahn C.R., Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*, 2003, 299, 572–574.
- Bonkowski M.S., Rocha J.S., Masternak M.M., Al Regaiey K.A., Bartke A., Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103, 7901–7905.

- Coschigano K.T., Clemmons D., Bellush L.L., Kopchick J.J., Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinology*, 2000, 141, 2608–2613.
- Coschigano K.T., Holland A.N., Riders M.E., List E.O., Flyvbjerg A., Kopchick J.J., Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. *Endocrinology*, 2003, 144, 3799–3810.
- Entingh-Pearsall A., Kahn C.R., Differential roles of the insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptors in response to insulin and IGF-I. *J Biol Chem*, 2004, 279, 38016–38024.
- Everitt A.V., Cavanagh L.M., The ageing process in the hypophysectomised rat. *Gerontologia*, 1965, 11, 198–207.
- Flachsbarth F., Caliebe A., Kleindorp R., Blanché H., von Eller-Eberstein H., Nikolaus S., Schreiber S., Nebel A., Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in german centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106, 2700–2705.
- Flurkey K., Papaconstantinou J., Miller R.A., Harrison D.E., Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 6736–6741.
- Giannakou M.E., Goss M., Jünger M.A., Hafen E., Leivers S.J., Partridge L., Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science*, 2004, 305, 361.
- Godfrey P., Rahal J.O., Beamer W.G., Copeland N.G., Jenkins N.A., Mayo K.E., GHRH receptor of little mice contains a missense mutation in the extracellular domain that disrupts receptor function. *Nat Genet*, 1993, 4, 227–232.
- Hamilton B., Dong Y., Shindo M., Liu W., Odell I., Ruvkun G., Lee S.S., A systematic RNAi screen for longevity genes in *C. elegans*. *Genes Dev*, 2005, 19, 1544–1555.
- Harrison D.E., Strong R., Sharp Z.D., Nelson J.F., Astle C.M., Flurkey K., Nadon N.L., Wilkinson J.E., Frenkel K., Carter C.S., Pahor M., Javors M.A., Fernandez E., Miller R.A., Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009, 460, 392–395.
- Holzenberger M., Hamard G., Zaoui R., Leneuve P., Ducos B., Beccavin C., Périn L., Le Bouc Y., Experimental IGF-I receptor deficiency generates a sexually dimorphic pattern of organ-specific growth deficits in mice, affecting fat tissue in particular. *Endocrinology*, 2001, 142, 4469–4478.
- Holzenberger M., Dupont J., Ducos B., Leneuve P., Géoën A., Even P.C., Cervera P., Le Bouc Y., IGF-I receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*, 2003, 421, 182–187.
- Hsu A., Murphy C.T., Kenyon C., Regulation of aging and age-related disease by daf-16 and heat-shock factor. *Science*, 2003, 300, 1142–1145.
- Hwangbo D.S., Gershman B., Tu M., Palmer M., Tatar M., *Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature*, 2004, 429, 562–566.
- Kappeler L., De Magalhaes Filho C., Dupont J., Leneuve P., Cervera P., Périn L., Loudes C., Blaise A., Klein R., Epelbaum J., Le Bouc Y., Holzenberger M., Brain IGF-I receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism. *PLoS Biol*, 2008, 6, e254.
- Kenyon C., A conserved regulatory system for aging. *Cell*, 2001, 105, 165–168.
- Kenyon C., Chang J., Gensch E., Rudner A., Tabtiang R., A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 1993, 366, 461–464.
- Lin K., Hsin H., Libina N., Kenyon C., Regulation of the *Cænorhabditis elegans* longevity protein DAF-16 by insulin/IGF-I and germline signaling. *Nat Genet*, 2001, 28, 139–145.
- Migliaccio E., Giorgio M., Mele S., Pelicci G., Reboldi P., Pandolfi P.P., Lanfrancone L., Pelicci P.G., The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature* 1999, 402, 309–313.
- Olsen G.G., Everitt A.V., Retardation of the ageing process in collagen fibres from the tail tendon of the old hypophysectomized rat. *Nature*, 1965, 206, 307–308.
- Schaible R., A new dwarf mouse. *Genetics*, 1961, 46, 896.
- Selman C., Lingard S., Choudhury A.I., Batterham R.L., Claret M., Clements M., Ramadani F., Okkenhaug K., Schuster E., Blanc E., Piper M.D., Al-Qassab H., Speakman J.R., Carmignac D., Robinson I.C.A., Thornton J.M., Gems D., Partridge L., Withers D.J., Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice. *FASEB J*, 2008, 22, 807–818.
- Snell G.D., Dwarf, a new mendelian recessive character of the house mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1929, 15, 733–734.
- Suh Y., Atzmon G., Cho M., Hwang D., Liu B., Leahy D.J., Barzilai N., Cohen P., Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105, 3438–3442.
- Taguchi A., Wartschow L.M., White M.F., Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science*, 2007, 317, 369–372.
- Willcox B.J., Donlon T.A., He Q., Chen R., Grove J.S., Yano K., Masaki K.H., Willcox D.C., Rodriguez B., Curb J.D., FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105, 13987–13992.
- Withers D.J., Gutiérrez J.S., Towery H., Burks D.J., Ren J.M., Previs S., Zhang Y., Bernal D., Pons S., Shulman G.I., Bonner-Weir S., White M.F., Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*, 1998, 391, 900–904.
- Wolkow C.A., Kimura K.D., Lee M.S., Ruvkun G., Regulation of *C. elegans* life-span by insulinlike signaling in the nervous system. *Science*, 2000, 290, 147–150.